

Министерство образования и науки РФ

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

УДК 547.8

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по науке
_____ Кружаев В.В.
«__» _____ 2013

ОТЧЕТ

О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

В рамках выполнения п.1.2.2.3 Плана реализации мероприятий Программы развития
УрФУ на 2013 год

ПО ТЕМЕ:

**Синтез конденсированных гетероциклических систем
на основе хиназолинов и тетрагидрохинолинов**

(Заключительный)

Зав.кафедрой

(подпись, дата)

В.А. Бакулев

Научный руководитель

(подпись, дата)

Ю.Ю. Моржерин

Исполнитель

(подпись, дата)

А.Ю. Платонова

Екатеринбург 2013

Реферат

1. ФИО автора: Платонова Алена Юрьевна (Platonova Alena Yurievna).
2. Аннотация: Данная работа направлена на разработку эффективного метода микроволнового синтеза конденсированных гетероциклических систем на основе хиназолинов и тетрагидрохинолинов с использованием реакций, протекающих по механизму *трет-амино эффекта*. (The project aims to develop an effective microwave-assisted synthesis of fused heterocyclic systems based on quinoxalines and tetrahydroquinolines by using the *tert*-amino effect).
3. Ключевые слова: гетероциклы, *трет*-аминоэффект, хиназолины, тетрагидрохинолины, (heterocycles, *tert*-amino effect, quinoxalines, tetrahydroquinolines).
4. Тема отчета: Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе хиназолинов и тетрагидрохинолинов (Synthesis of fused heterocyclic systems based on quinoxalines and tetrahydroquinolines).

Оглавление

Реферат.....	2
Обозначения и сокращения	4
Введение	5
1. Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе тетрагидрохинолинов .	7
2. Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе хиназолинов	11
Заключение.....	16
Список использованных источников	17

Обозначения и сокращения

ЯМР – ядерный магнитный резонанс;

ДМФА – диметилформамид;

ТГФ – тетрагидрофуран;

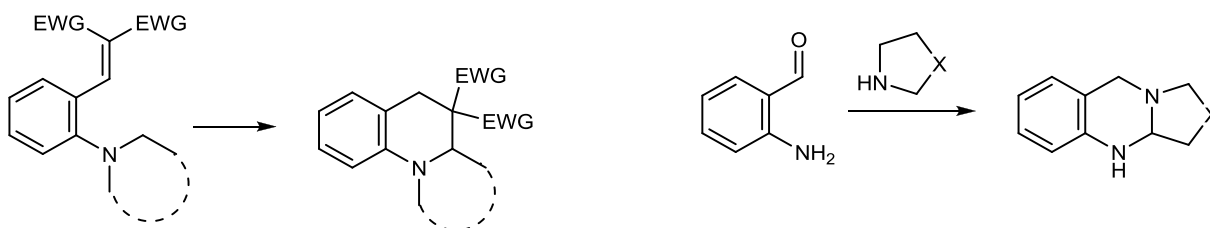
КССВ – константа спин-спинового взаимодействия.

Введение

Развитие методологии прямой функционализации относительно неактивированных С–Н связей в настоящее время стало одной из актуальных и быстрорастущих областей исследований, [1, 2, 3, 4] которая предлагает оригинальную возможность быстрого и эффективного построения сложных молекул. Однако, эта функционализация инертных и стерически затрудненных sp^3 -гибридизированных С–Н связей считается достаточно сложной проблемой, вследствие прочности этих связей и слабой способностью металлов активировать С–Н связь. Одним из эффективных методов функционализации С–Н связи является циклизация по механизму *трет-аминоэффекта* [5, 6, 7], дающая возможность селективного синтеза конденсированных тетрагидрохинолиновых систем. Наша группа уже несколько лет занимается исследованиями в этой области.

В общем случае, в реакциях, протекающих по механизму *трет-аминоэффекта*, сопряжение третичного атома азота аминогруппы с системой двойных связей приводит к соединениям с активной метиленовой группой в которых π -система нуклеофильна, а атомы водорода аминометиленовой группы подвижны. Для них характерна двухстадийная циклизация в азотсодержащие гетероциклы в результате сдвига водорода к одному из атомов π -системы с образованием диполярных интермедиатов, циклизующихся в конечные продукты. В зависимости от строения субстратов, подвергающихся циклизации по механизму *трет-аминоэффекта*, могут быть получены гетероциклические системы различных типов. Так, в результате циклизации *орто*-винил-*N,N*-диалкиланилинов образуются производные тетрагидрохинолинов (схема 1). При взаимодействии различных диалкиламинов с 2-аминобензальдегидами могут быть получены конденсированные хиназолины (схема 1).

Схема 1



Целью настоящей работы является разработка эффективной методики микроволнового синтеза конденсированных гетероциклических систем на основе хиназолинов и тетрагидрохинолинов с использованием реакций, протекающих по механизму *трет-амино эффекта*.

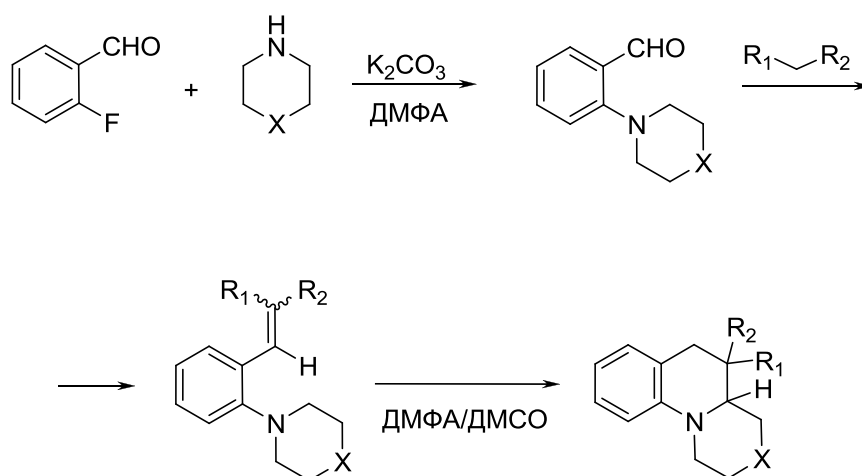
В ходе выполнения работы предполагается решение следующих **задач**:

1. Подобрать оптимальные условия реакции для синтеза хиназолиновых структур;
2. Исследовать влияние строения диалкиламина на скорость и выход реакции;
3. Изучить возможность использования микроволнового облучения для синтеза конденсированных гетероциклических систем на основе хиназолинов и тетрагидрохинолинов.

1. Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе тетрагидрохинолинов

Наша группа достаточно давно занимается циклизацией *орто*-винил-*N,N*-диалкиланилинов ($X=Y = C=CR_2$), полученных конденсацией с циклическими и ациклическими несимметричными активными метиленовыми соединениями, с образованием производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина [8]. Общая схема реакций такого процесса представлена ниже (схема 2). Первая стадия – нуклеофильное замещение с целью ввести *трет*-аминогруппу. На второй стадии происходит получение винильной группы обычно с помощью реакции конденсации Кнёвенагеля. На третьей стадии замыкание цикла между атомами углерода винильной группы и *трет*-аминогруппы становится возможным благодаря использованию *трет*-амино эффекта [5, 6, 7]. Этот трехстадийный синтез часто может быть упрощен путем использования тандема конденсации Кневенагеля и циклизации как одностадийной реакции [8]. Это позволяет увеличить выход реакции, так как в некоторых случаях продукты конденсации Кневенагеля сложно выделить из-за параллельного протекания циклизации.

Схема 2



Ранее нашей группой были наработаны серии производных тетрагидрохинолинов с циклическими (схема 3) и ациклическими (схема 4) заместителями. Было установлено, что данные реакции протекают стереоселективно [8, 9]. Для этого были проведены серии реакций с такими соединениями, как производные кислоты Мельдрума, циклогександиона, барбитуровой кислоты, амидами и тиамидами циануксусной кислоты и другими производными ацетонитрила.

Схема 3

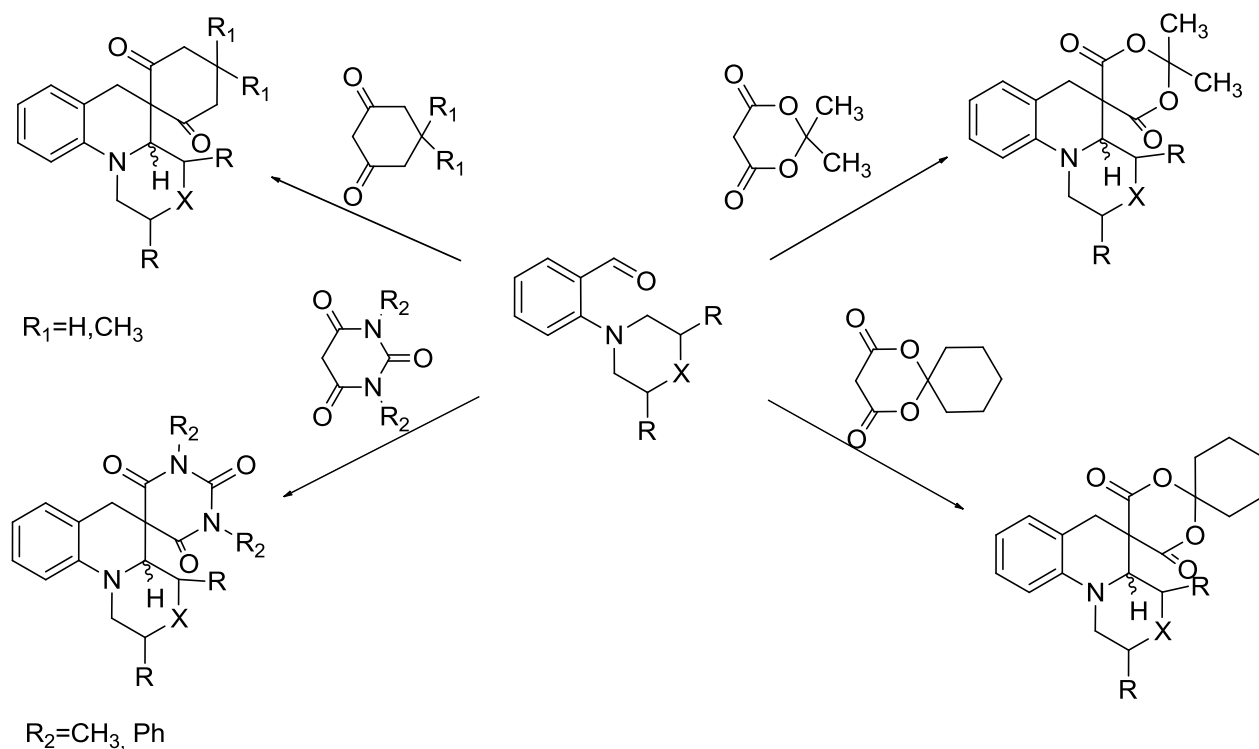
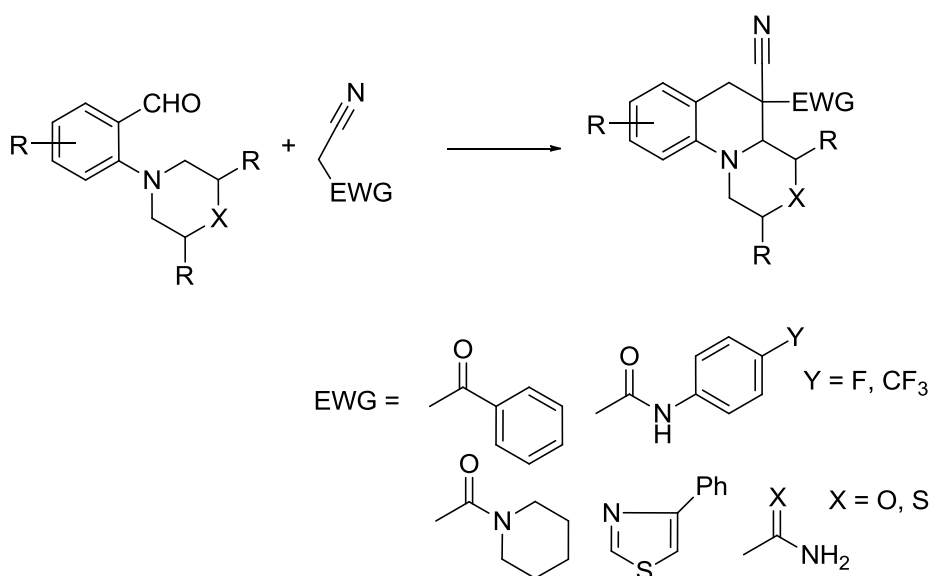


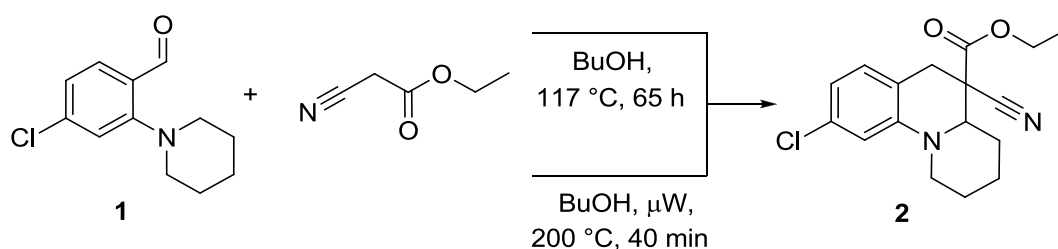
Схема 4



Новым направлением для нашей группы является использование микроволнового облучения для проведения реакций, протекающих по механизму *трет-амино эффекта*. В первую очередь микроволновое облучение было нами использовано для сокращения времени превращения изученных ранее реакций. Кроме того, было показано. Что при использовании микроволнового нагрева могут быть получены определенные продукты, не выделенные ранее при обычном кипячении.

На примере этилового эфира 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хинолино-5-карбоновой кислоты **2** было показано влияние использования микроволнового нагрева на время превращения. Так, при кипячении в бутаноле-1 (температура реакции 117 °С) время реакции составило около 65 часов, тогда как в микроволновом реакторе при 200 °С аналогичное превращение протекает за 40 минут (схема 5).

Схема 5



Данные спектроскопии ЯМР ^1H показывают, что в данном случае также образуется один диастереомер. Это можно увидеть на примере спектра соединения **2**, приведенном на рис. 1.

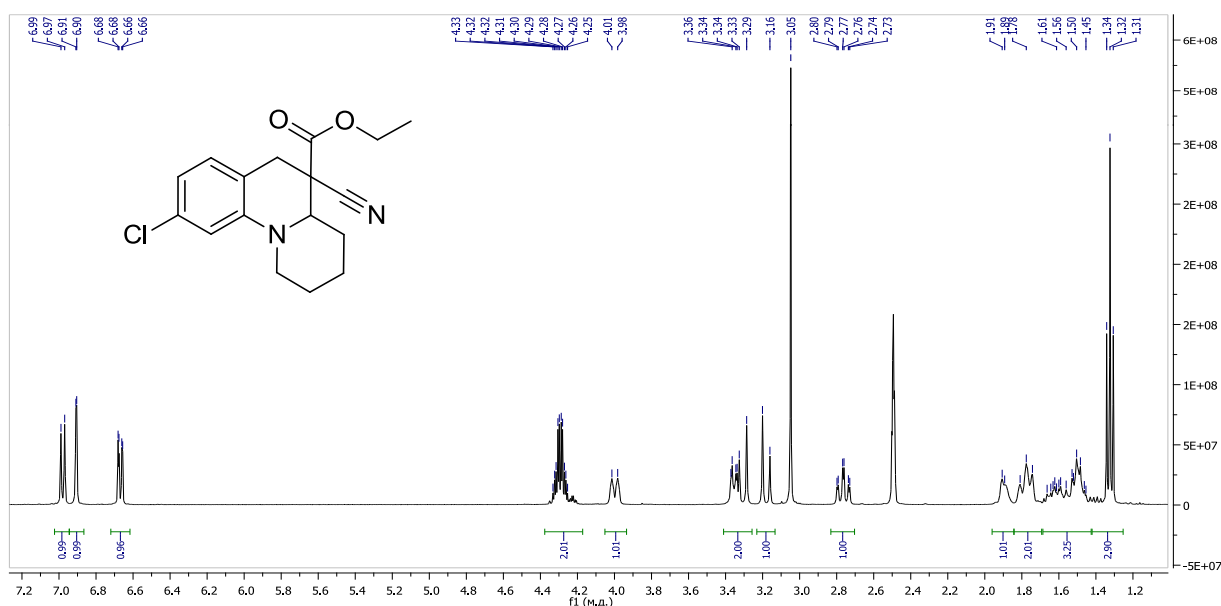
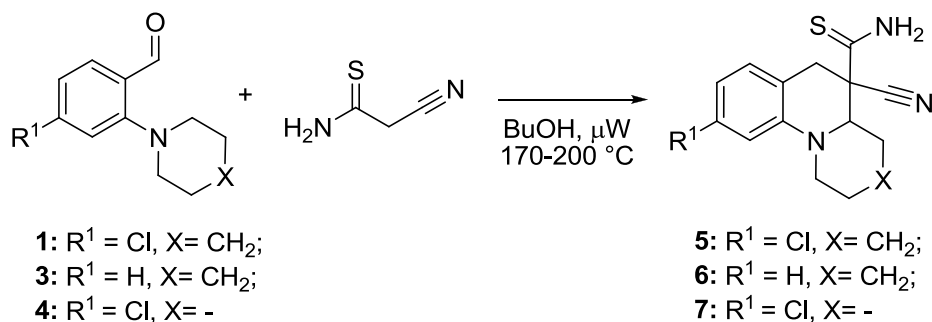


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H этил 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хинолино-5-карбоксилата **2**

В ходе реакции 2-диалкиламинобензальдегидов **1,3,4** с циантиоацетамидом под действием микроволнового облучения были получены продукты циклизации **5-7** с хорошими выходами (73-88 %) за 10-15 минут. Спектральные данные полученных тетрагидрохинолинов **5-7** показывают образование преимущественно одного диастереоизомера (4*aS**,5*R** (в случае продуктов **5** и **6**)/3*aS**,4*R** (для соединения **7**)), 75-

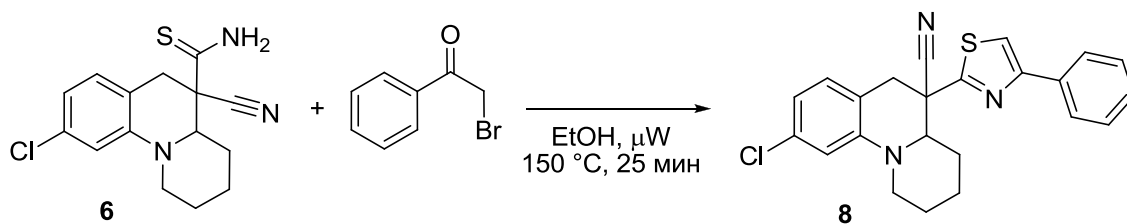
100 % после кристаллизации из этанола). Согласно полученным ранее результатам для получения продуктов циклизации, подобных соединениям **5-7**, требуется кипячение в течение нескольких часов.

Схема 6



Кроме того, на примере 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолино-5-карботиоамида **6** удалось осуществить синтез 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолин-5-карбонитрила **8** конденсацией с α-бромацетофеноном.

Схема 7



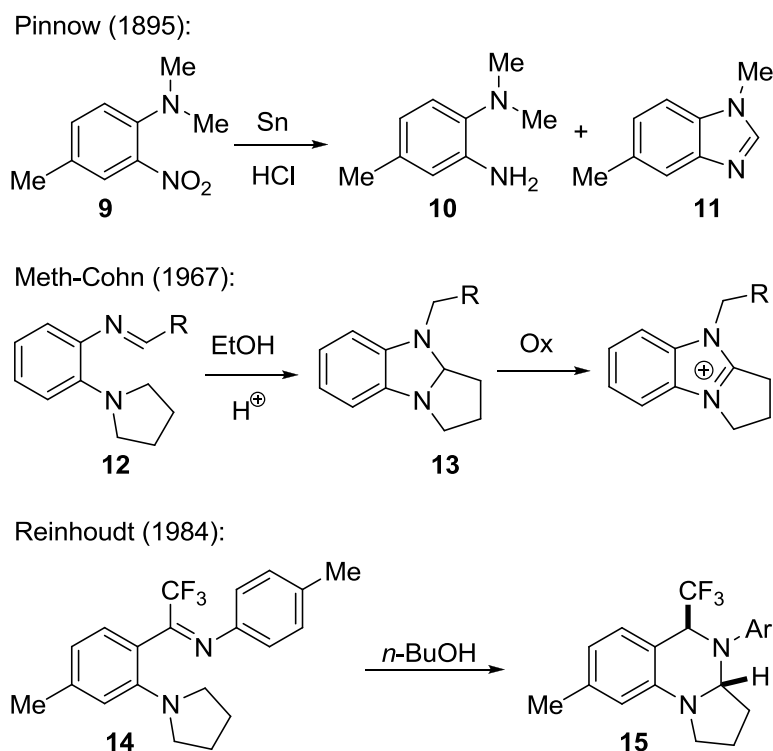
Так, производное тиазола **8** было получено реакцией Ганча [10] при проведении реакции в микроволновом реакторе при температуре 150 °C в течение 25 минут. Следует отметить, что многочисленные попытки провести подобную реакцию при традиционном кипячении в этаноле не привели к образованию соединений, подобных 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолин-5-карбонитрилу **8**.

2. Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе хиназолинов

В случае, когда $X=Y \neq C=NR_2$ также можно получить достаточно интересные результаты. Эти реакции, протекающие по механизму *трет-амино эффекта*, являются намного менее изученными и позволяют получать гетероциклы, содержащие помимо атома азота в своем кольце также другие гетероатомы: кислород, серу и другой атом азота. Данные реакции относятся к реакциям Мет-Кона.

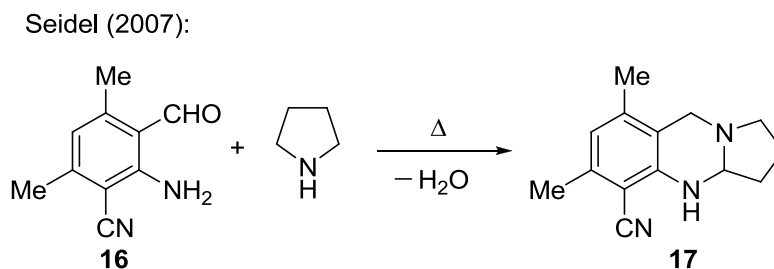
В данном случае нас привлекла возможность включения в структуру получаемого конденсированного гетероцикла еще одного атома азота. В результате происходит образование производных хиназолинов, интересных в плане исследования биологической активности. Примеры подобных реакций представлены на схеме 8 [11, 12, 13].

Схема 8

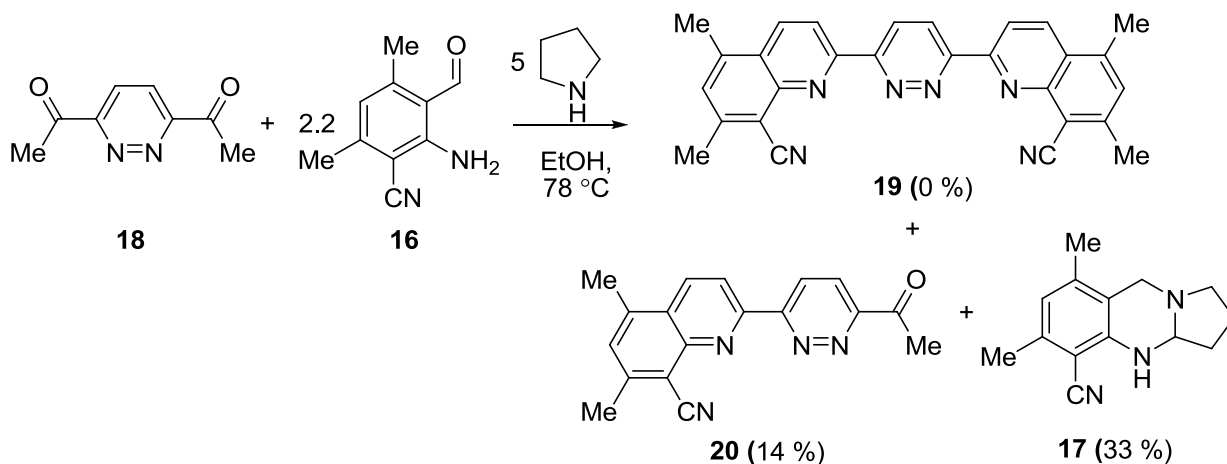


Сюда же можно отнести реакцию, описанную Д. Сайделом [14] (схема 9).

Схема 9

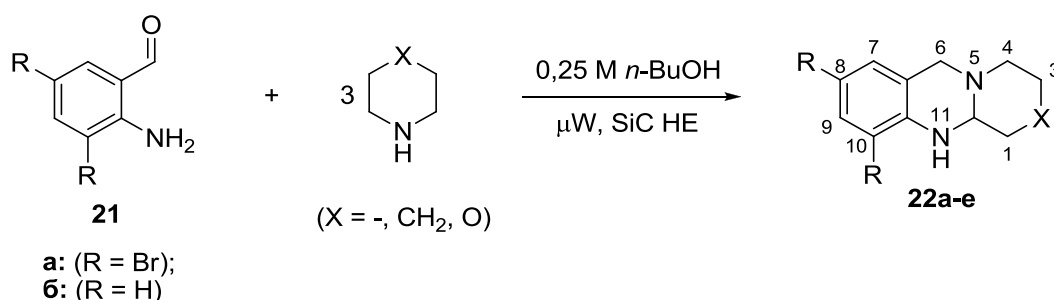


Последнее превращение было обнаружено [15] неожиданно в ходе проведения реакции Фридлендера [10], где вместо целевого дихинолина **235** преимущественно наблюдалось образование необычного продукта **169**.



Данная реакция представляет собой удобный и быстрый прямой метод получения конденсированных хиназолиновых структур (схема 10). Так, нами были исследованы реакции *орто*-аминобензальдегидов **21a,б** с рядом вторичных аминов, приводящие к образованию хиназолинов **22a-е**.

Схема 10



При изучении конденсации различных вторичных циклических аминов с *орто*-аминобензальдегидами **21a,б** было обнаружено, что использование спиртов в качестве растворителя, в частности этанола и бутанола, предпочтительнее, чем применение таких растворителей, как толуол, ДМФА, ТГФ и ацетонитрил. Кроме того, было установлено, что использование микроволнового нагрева приводит к значительному увеличению скорости реакции по сравнению с традиционными способами нагрева, что позволяет уменьшить время процесса от нескольких часов или дней до нескольких минут. Поскольку при этом чистота продуктов обычно также выше, то и общее время эксперимента значительно уменьшается [16].

Область применения реакции взаимодействия аминобензальдегидов **21** с вторичными аминами достаточно широка, но нами было обнаружено, что наиболее эффективным является использование электронодефицитных альдегидов. Так, реакции с

электронодефицитным диброаминобензальдегидом **21a** протекают легче и с более высокими выходами, чем с электроноизбыточным аминбензальдегидом **21б**.

Другим фактором, оказывающим значительное влияние на параметры реакции, является геометрия аминов. Было обнаружено, что при взаимодействии пирролидина с электронодефицитным диброаминобензальдегидом **21a** образуется хиначолин **22a** с выходом 95 %. Хорошие выходы были получены в реакции с электроноизбыточным аминбензальдегидом **21б** (89 %), но для этого требуется увеличение времени реакции (табл. 4). Однако с пиперидином, даже при взаимодействии с высокореакционноспособным диброаминобензальдегидом **21a**, выход значительно ниже, чем в аналогичной реакции с пирролидином, и при этом требуется продолжительное нагревание. Морфолин проявляет еще меньшую реакционную способность.

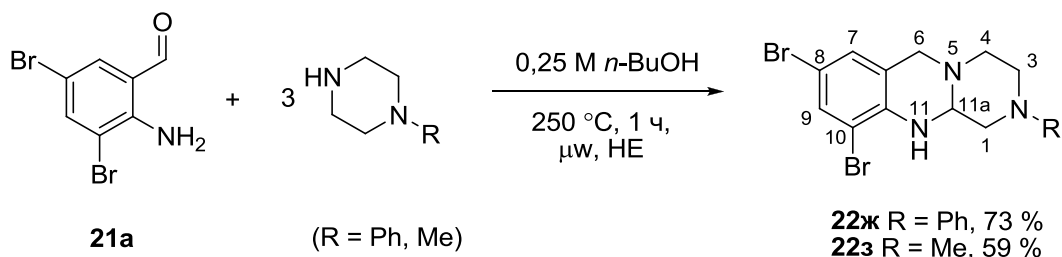
Таблица 4

Условия и выходы реакций взаимодействия аминбензальдегидов **21** с вторичными аминами

Соединение	R	X	Температура, °C	Время, мин	Выход, %
22a	Br	-	200	10	95
22б	H	-	200	30	89
22в	Br	CH ₂	200	30	93
22г	H	CH ₂	250	30	67
22д	Br	O	250	60	29
22е	H	O	250	120	13

Строение полученных соединений подтверждено с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C. Так, в спектре продукта **22a** по сравнению с *o*-аминбензальдегидом **21a** отсутствует сигнал формильного протона (при 9,76 м.д.), сигналы двух ароматических протонов, наблюдавшиеся в спектре исходного соединения в области 7,72 и 7,59 м.д., находятся в более сильном поле, при 7,37 и 6,99 м.д. Сигналы аминогруппы в спектре ЯМР ¹H исходного соединения представлены в виде уширенного синглета при 6,30–7,10 м.д., в то время как единственный протон аминогруппы хиначолина **22a** представляет собой синглет в области 4,23 м.д. Также для хиначолинов **22**, как и для рассмотренных выше производных хинолина, характерно наличие в спектрах ЯМР ¹H сигналов АВ-системы в виде двух дублетов с КССВ порядка 16 Гц. Так для хиначолина **22a** экваториальный и аксиальный протоны Н-б_{экв} и Н-б_{акс} представлены в спектре в виде дублетов при 4,09 и 3,78 м.д., соответственно. КССВ составляет 16,2 Гц.

Также было установлено, что по сравнению с морфолином *N*-замещенные пиперазины легче вступают в реакцию с диброаминобензальдегидом **21a**, что отражается на времени и выходах реакции. При этом 1-фенилпиперазин более реакционноспособен по сравнению с 1-метилпиперазином.



На рис. 22 представлен фрагмент спектра ЯМР ^1H соединения **2ж**, на котором наглядно представлены основные, характерные для данного соединения сигналы: 7-ми ароматических протонов в области 6,90–7,43 м.д., единственного протона аминогруппы в виде уширенного синглета в области 4,31 м.д. Сигналы экваториального и аксиального протонов Н-6_{экв} и Н-6_{акс} представлены в виде дублетов при 3,92 и 3,74 м.д. с КССВ 15,5 Гц, сигналы остальных алифатических протонов фиксируются в области 4,19–2,56 м.д.

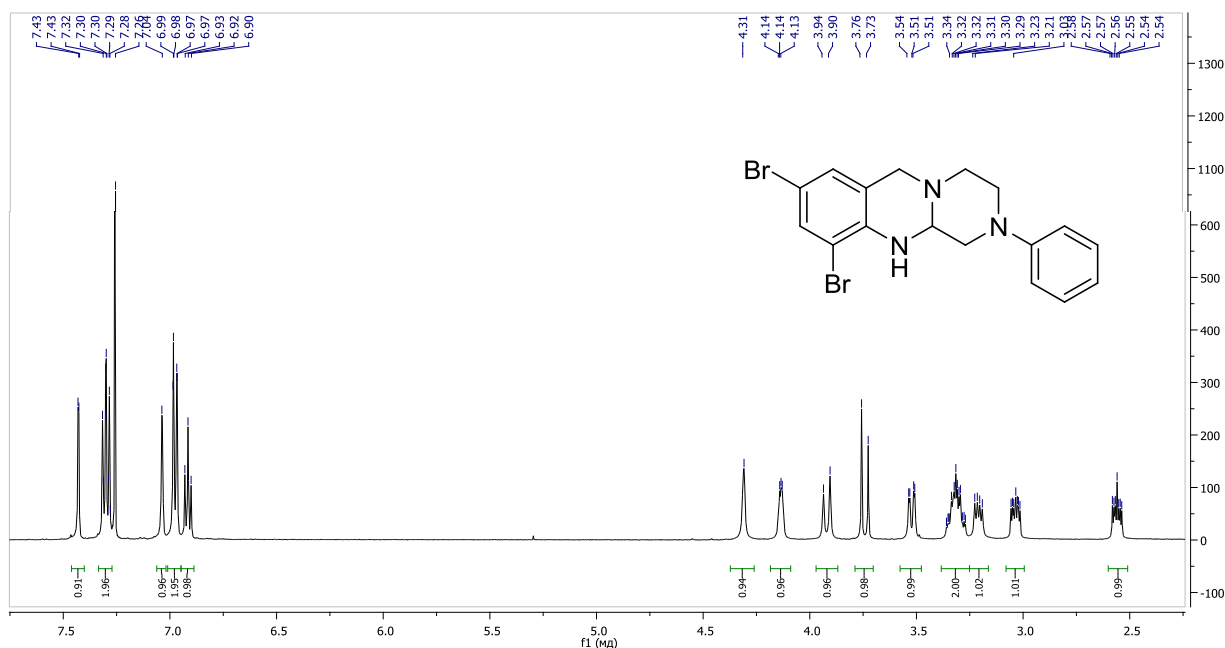


Рис. 22. Фрагмент спектра ЯМР ^1H соединения **22ж**

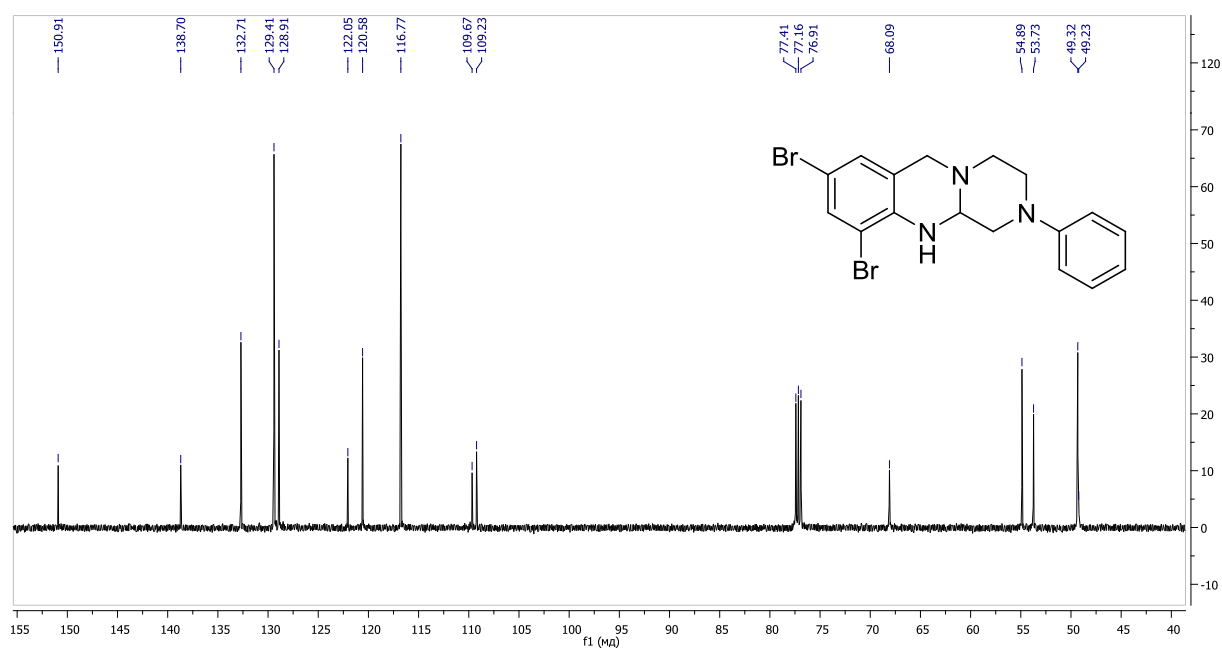


Рис. 23. Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C соединения **22ж**

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **22ж** наблюдается 15 сигналов (рис. 23), из них 10 находятся в области, характерной для сигналов ароматических атомов углерода, а 5 – для алифатических. Наиболее характеристичным для подобных соединений является сигнал углерода в положении 11а гетероциклической системы. Для **22ж** он регистрируется в области 68,2 м.д.

Заключение

В ходе работы были изучены взаимодействия *орто*-диалкиламинобензальдегидов с некоторыми СН-активными соединениями. А также 2 аминобензальдегидов с различными вторичными циклическими аминами в условиях микроволнового нагрева. Было показано, что проведение реакций в микроволновом реакторе позволяет значительно сократить время превращения (от нескольких часов или дней до нескольких минут). Кроме того, были получены продукты, не образующиеся в условиях традиционного нагрева (5-(4-фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолин-5-карбонитрил).

Более того, было показано значительное влияние строения циклического диалкиламина на время превращения и выходы реакций в синтезе хиназолиновых структур.

Таким образом, был разработан эффективный метод микроволнового синтеза конденсированных гетероциклических систем на основе хиназолинов и тетрагидрохинолинов с использованием реакций, протекающих по механизму *трет-амино эффекта*.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Lautens M., Alberico D., Scott M. E. Aryl-Aryl Bond Formation by. Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation // Chem. Rev. 2007. 107. P. 174–238.
- 2 Bergman R.G. C-H Activation // Nature. 2007. Vol. 446, №. 7134. 391–393.
- 3 Godula K., Sames D. C-H Bond Functionalization in Complex Organic Synthesis // Science. 2006. Vol. 312. P. 67–72.
- 4 Davies H. M. L. Recent advances in catalytic enantioselective intermolecular C-H functionalization // Angew. Chem. Int. Ed. 2006. 45. P. 6422–6425
- 5 Meth-Cohn O., Suschitzky H. Heterocycles by Ring Closure of *Ortho*-Substituted *t*-Anilines (The *t*-Amino Effect). // Adv. Heterocycl. Chem. 1972. Vol. 114. P. 211-245.
- 6 Verboom W., Reinhoudt D. N. Tert-amino effect in heterocyclic synthesis. Ring closure reactions of N,N-dialkyl-1,3-dien-1-amines // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 1990. Vol. 109. P. 311–324.
- 7 Quintela J. M. Piperazine N-substituted naphthyridines, pyridothienopyrimidines and pyridothienotriazines: New antiprotozoals active against *philasterides dicentrarchi* // Recent Res. Dev. Org. Chem. 2003. Vol. 7. P.259–278.
- 8 Deeva E., Glukhareva T., Zyбина N., Morzherin Y. Stereoselective synthesis of spiro derivatives of 2,4-dimethyl-2,3,4,4a,5, 6-hexahydro-6H-benzo[c]quinolizine. // Rus. Chem. Bul., International Edition. 2005. 54. P. 1537-1538.
- 9 Glukhareva T. V., Platonova A.Yu., Deeva E. V., Geide I. V., Morzherin Yu. Yu., Kodess M. I. *Rus. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 5, 743.
- 10 Ли Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 456 с.
- 11 Pinnow J. Über Derivate des Dimethyl-p-toluidins. // Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1895. 28. S. 3039
- 12 Meth-Cohn O., Naqui M.A. A ready synthesis of dihydrobenzimidazoles. // *Chem. Commun.* 1967. 1157-1158
- 13 Verboom W., Hamzink M.R.J., Reinhoudt D.N., Visser R. Novel applications of the "t-amino effect" in heterocyclic chemistry. Synthesis of a pyrrolo[1,2-a]quinazoline and 5H-pyrrolo[1,2-a][3,1]benzothiazines. // *Tetrahedron Lett.* 1984. 25.P.4309-4312.
- 14 Zhang C., De C. K., Mal R., Seidel D. α -Amination of nitrogen heterocycles: Ring-fused amins. // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. 130. P. 416-417.
15. Richers M. T., Deb I., Platonova A. Yu., Zhang C., Seidel D. Facile access to ring-fused amins via direct α -amination of secondary amines with o-aminobenzaldehydes: Synthesis of

vasicine, deoxyvasicine, deoxyvasicinone, mackinazolinone, and ruteacarpine // *Synthesis*. Vol. 45. № 13. P. 1730–1748.

16. De la Hoz A., Díaz-Ortiz A., Moreno A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects // *Chem. Soc. Rev.* 2005. Vol. 34 № 2. P. 164–178.